

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

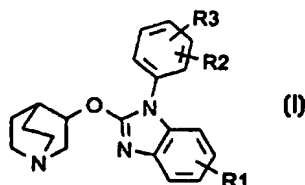


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 453/02, A61K 31/44	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/15551 (43) Date de publication internationale: 16 avril 1998 (16.04.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01748 (22) Date de dépôt international: 3 octobre 1997 (03.10.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/12228 8 octobre 1996 (08.10.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHÉLABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COURTEMANCHE, Gilles [FR/FR]; 19, allée des Mésanges, F-95270 Saint Martin du Tertre (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR). BOVY, Philippe [BE/FR]; 13, rue 4 Septembre, F-78750 Mareil Marly (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthélabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: QUINUCLIDINE DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF MUSCARINIC RECEPTORS

(54) Titre: DERIVES DE QUINUCLIDINE EN TANT QU'ANTAGONISTES DES RECEPTEURS MUSCARINIQUES



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which: R₁ represents one hydrogen atom, one halogen such as fluorine, chlorine, bromine or iodine, one C₁₋₆ alkyl group, linear or branched, one C₁₋₂ perfluoroalkyl group or one nitro group, and R₂ and R₃ represent, independently of each other, one hydrogen atom, one halogen such as fluorine, chlorine, bromine or iodine, one C₁₋₆ alkyl group, linear or branched, or a C₁₋₆ alkoxy group, in the form of enantiomers, of diastereoisomers, or mixtures of these different forms, including racemic mixtures as well as their N-oxide derivative, their methiodide or their additive salts to pharmaceutically acceptable acids. The invention is applicable in therapeutics.

(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle: R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore, brome ou iode, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, un groupe C₁₋₂ perfluoroalkyle ou un groupe nitro, et R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore, brome ou iode, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, ou un groupe C₁₋₆ alcoxy, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques ainsi que de leur dérivé N-oxyde, leur méthiodure ou leurs sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables. Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

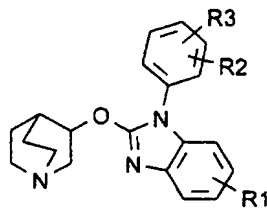
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DE QUINUCLIDINE EN TANT QU'ANTAGONISTES DES RECEPTEURS MUSCARINIQUES

La présente invention a pour objet des dérivés de
5 quinuclidine, leur préparation et leur application en
thérapeutique.

Les composés répondent à la formule générale (I)

10



(I)

15 dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que
fluor, chlore, brome ou iode, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire
ou ramifié, un groupe C₁₋₂ perfluoroalkyle ou un groupe nitro,
20 et,

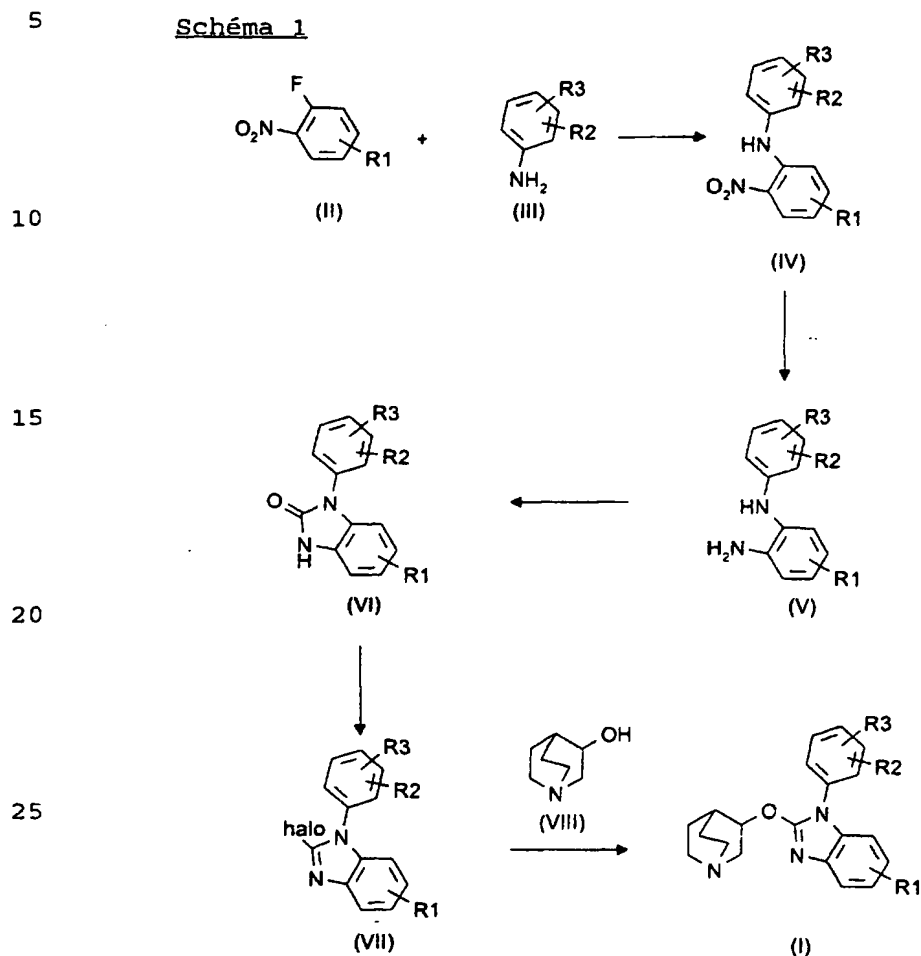
R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore, brome
ou iode, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, ou un
groupe C₁₋₆ alcoxy.

25

Les composés de formule générale (I) comportent un ou
plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc
exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères.
Ces enantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs
30 mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de
l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter
sous forme de base libre, de N-oxyde, de méthiodure ou de
35 sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables,
qui font également partie de l'invention.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon le schéma général 1 suivant :



Selon ce schéma, on fait réagir un orthofluoronitrobenzène de formule (II), dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I), avec une aniline de formule (III) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), à des températures comprises entre 20 et 180° C, et, si nécessaire, avec un catalyseur à base de cuivre et/ou de l'hexaméthylphosphotriamide, pour conduire au composé de formule (IV).

La fonction nitro du composé de formule (IV) ainsi obtenu peut être réduite de façon classique pour l'homme du métier, par exemple : par hydrogénation catalytique, ou réduction au moyen de l'hydrate d'halogénure d'étain ou du sulfure de sodium, pour donner l'orthophénylènediamine de formule (V).

L'orthophénylènediamine de formule (V) ainsi obtenue peut être cyclisée en benzimidazolone de formule (VI) par réaction avec de l'urée à des températures de l'ordre de 170 à 180° C ou par action d'un dérivé du phosgène, dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0 et 40°C.

La benzimidazolone de formule (VI) est alors transformé en halobenzimidazole de formule (VII), dans laquelle halo représente un chlore ou un brome.

Par exemple, la benzimidazolone de formule (VI) est mise en réaction dans du chlorure de phosphoryle et chauffée au reflux de ce dernier pour conduire à un chlorobenzimidazole de formule (VII).

Enfin le chlorobenzimidazole de formule (VII) est couplé avec l'alcoolate sodique du quinuclidinol, chiral ou racémique, de formule (VIII) dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, à des températures comprises entre 0 et 80° C pour conduire aux composés de formule (I).

Le quinuclidinol racémique ainsi que l'énantiomère (R) sont accessibles commercialement. L'énantiomère (S) est obtenu d'après G. Lambrecht, Arch. Pharm., 309(3), 235, (1976) et Eur. J. Med. Chem., 14(2), 111, (1979).

Les autres produits de départ sont directement disponibles dans le commerce, sont connus dans la littérature ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques

appropriées pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses élémentaires, et les spectres RMN et IR confirment les structures des composés obtenus.

5

Exemple 1 : N-(2-méthoxyphényl)-2-nitrobenzénamine

On introduit dans un ballon, 17,2 ml de 2-méthoxy-aniline et 8 ml de 2-fluoro-nitrobenzène, 0,1 ml

d'hexaméthylphosphotriamide et quelques mg de chlorure de

10 cuivre (II). On porte à 160° C durant 20 h, puis, après

retour à température ambiante, on reprend par 200 ml d'un

mélange 1/1 eau/éther éthylique. On extrait 2 fois la phase

aqueuse avec 50 ml d'éther et on lave les phases organiques

réunies avec 100 ml d'un mélange 9/1 d'une solution aqueuse

15 saturée en chlorure d'ammonium et d'une solution d'ammoniaque

à 25 %. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur

célite et on concentre. On purifie par flash chromatographie

sur gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 de

cyclohexane et acétate d'éthyle. On obtient 16 g de produit.

20

Exemple 2 : N-(2-méthoxyphényl)benzène-1,2-diamine

On mélange 16 g de N-(2-méthoxyphényl)-2-nitrobenzenamine et

74 g de dihydrate de chlorure d'étain dans 120 ml d'acétate

d'éthyle et on porte au reflux 3 h. Après retour à

25 température ambiante, on jette sur de la glace et on

alcalinise avec du carbonate de sodium. On extrait à

l'acétate d'éthyle, et on sèche sur sulfate de sodium. Après

concentration, on obtient 13 g de produit.

Celui-ci est utilisé tel quel et immédiatement pour la

30 préparation des composés de formule (VI).

Exemple 3 : 1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

On mélange 13 g de N-(2-méthoxyphényl)benzène-1,2-diamine et

35 11 g d'urée fraîchement recristallisée et on chauffe à 180° C

durant 5 h. Une fois revenu à une température inférieure à

100° C, on triture dans l'eau le mélange réactionnel. On

décante la gomme obtenue puis on la triture dans l'éther

éthylique pour conduire, après séchage sous vide sur

pentoxyde de phosphore, à 11,5 g de produit.

Exemple 4 : 2-chloro-1-(2-méthoxyphényl)-1H-benzimidazole

On porte 11,5 g de 1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-
5 benzimidazol-2-one et 160 ml de chlorure de phosphoryle au
reflux durant 3 h puis on distille ce dernier et on jette le
résidu sur de la glace. On alcalinise avec de la soude ou de
l'ammoniaque et on extrait à l'éther éthylique. Après
concentration, on purifie sur gel de silice en éluant au
10 chlorure de méthylène. On obtient ainsi 6,6 g de produit.

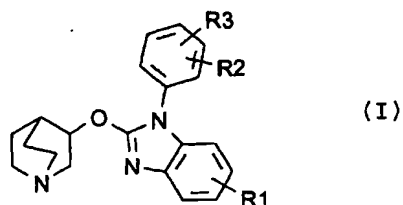
Exemple 5 : 1-(2-méthoxyphényl)-2-(quinuclidin-3-yloxy)-1H-benzimidazole

Un mélange de 81 mg d'hydruure de sodium et 353 mg de
15 quinuclidinol est chauffé progressivement à 70° C dans 10 ml
de diméthylformamide jusqu'à complétion du dégagement
d'hydrogène. On refroidit alors à 0° C et on additionne 702
mg de 2-chloro-1-(2-méthoxyphényl)-1H-benzimidazole en
solution dans 7 ml de diméthylformamide. On laisse le mélange
20 revenir lentement à température ambiante et on ajoute 20 ml
d'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle et on pré-purifie par
traitement acido-basique. Après concentration, on
chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange
92/8/0,8 de chloroforme/méthanol/ammoniaque. On récupère 550
25 mg de produit.

En reproduisant les procédés décrits dans les exemples 1, 2,
3, 4 et 5, avec les produits de départ adéquats (II) et
(III), d'autres composés de formule générale (I), conformes à
30 l'invention sont préparés.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les
propriétés physiques de certains composés de formule (I)
selon l'invention.

TABLEAU



N°	R ¹	R ²	R ³	chiralité	Sel	PF
1	H	H	H	S(-) α_D base = -21,6 (c = 1, CH ₂ Cl ₂)	Fumarate	169
2	H	H	H	R(+) α_D base = +20,2 (c = 1, CH ₂ Cl ₂)	Fumarate	158
3	H	H	H	racémique	Fumarate	179
4	H	2-CH ₃	H	racémique		huile
5	H	2-CH ₂ CH ₃	H	racémique	Fumarate	Décomp
6	H	2-iCH ₂ CH ₃	H	racémique	Fumarate	Décomp
7	H	2-Cl	H	racémique	Fumarate	195
8	H	2-OCH ₃	H	racémique	Fumarate	205
9	H	3-Cl	H	racémique	Fumarate	182
10	H	4-Cl	H	racémique	Fumarate	207
11	H	2-CH ₃	4-OCH ₃	racémique	Fumarate	204
12	5-CF ₃	2-CH ₃	H	racémique	Fumarate	185
13	5-NO ₂	2-CH ₃	H	racémique	Fumarate	Décomp
14	5-CH ₃	2-CH ₃	H	racémique	Fumarate	188
15	5-Cl	H	H	racémique	Fumarate	212

Dans ce tableau iC₃H₇ représente un isopropyle et "Décomp" signifie que le produit se décompose avant la fusion.

FEUILLE RECTIFIEE (REGLE 91)
ISA/EP

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

- 5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison de la [3 H]-N-méthyl-scopolamine avec les récepteurs muscariniques de type M_1 , M_2 et M_3 humains transfectés dans des cellules CHO (chinese hamster ovarian cells) (Buckley et al., Mol. Pharmacol. 35 : 469-476, 1989).
- 10 Des membranes de cellules CHO, exprimant les 3 sous-types de récepteurs muscariniques humains M_1 , M_2 et M_3 ont été fournis par la société Receptor Biology (Baltimore, USA). 10 à 30 μ g de membranes ont été incubées dans un tampon phosphate, pH 7,4 (Sigma, St Louis, MO) en présence de [3 H]n-méthyl-scopolamine (NEN-Dupont, Les Ullis, France), 0,49 nM
- 15 pour M_1 et 0,5 nM pour M_2 et M_3 , et d'un composé de l'invention, dans un volume total de 1 ml. La non-spécificité de la liaison a été déterminée par 1 μ M d'atropine (Sigma, St Louis, Mo) pour les récepteurs M_1 , M_2 et 0,5 μ M pour M_3 .
- 20 L'incubation (60 min à 25° C) a été stoppée par une filtration rapide sur filtres Whatmann GF/B par un dispositif de filtration Brandel. Les filtres ont été lavés trois fois par 4 ml de tampon phosphate froid, séchés et la radioactivité a été mesurée par scintillation liquide
- 25 (scintillant Ultima Gold). La concentration de composé déplaçant de 50 % la liaison spécifique (IC_{50}) a été utilisée pour calculer les valeurs de K_i selon l'équation de Cheng-Prusoff. L'efficacité de chaque produit étudié est exprimée par le logarithme négatif de leur K_i (pK_i).
- 30 Les CI_{50} des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs M_1 et M_3 se situent entre 1 et 800 nM.
- Les CI_{50} des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs M_2 sont plus élevés d'un facteur 1 à 50.
- 35 Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des contractions du détenseur de lapin femelle, médiées par les récepteurs M_3 . Des lapins femelles (Néo-Zélandais, 3-4 kg ; fournisseur ESD)

âgés de 20 semaines environ ont été sacrifiés par dislocation cervicale puis exsanguinés. Après ouverture de l'abdomen, les vessies ont été prélevées puis mises rapidement dans une solution de Krebs bicarbonatée de composition (mM) : NaCl :
5 114 ; KCl : 4,7 ; CaCl₂ : 2,5 ; MgSO₄ : 1,2 ; KH₂PO₄ : 1,2 ; NaHCO₃ : 25 ; acide ascorbique : 1,1 ; glucose : 11,7. Du propranolol (1 µM), du méthysergide (1 µM), de l'ondasetron (1 µM), du GR113808 (1 µM) ont été rajoutés au Krebs afin d'inhiber respectivement les récepteurs β-adrénergiques et
10 les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁/5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄. Les vessies ont été nettoyées, dégraissées puis chaque face a été découpée en deux lambeaux longitudinaux d'environ 4 mm de large et 15 mm de long. Les tissus ont été ensuite placés dans des cuves de 20 ml
15 thermostatées à 37° C sous aération carbogène (95 % O₂, 5 % CO₂) et ont été soumis à une tension basale de 1 g. La tension a été mesurée par l'intermédiaire de jauges isométriques (Hugo Sacks, type 351) reliées à des coupleurs (Gould) qui transforment et amplifient les réponses qui
20 seront tracées sur des enregistreurs potentiométriques 4 pistes (Gould) et reliées à un système d'acquisition de données (Jad, Notocord). Un temps d'équilibration d'environ 45 minutes a été observé pendant lequel le Krebs est renouvelé et la tension basale rectifiée.
25 Après une période d'équilibration de 30 minutes, une contraction initiale au carbachol (1 µM), puissant agoniste muscarinique, a été réalisée. Les tissus ont été ensuite rincés abondamment puis après une nouvelle période d'équilibration de 30 minutes, les tissus ont été incubés 30
30 minutes en présence ou non d'un composé de l'invention à étudier (concentration 0,1 ou 1 µM) avant la réalisation d'une gamme concentration-réponse au carbachol par intervalle d'une demie unité de logarithme. Les concentrations produisant la moitié de l'effet maximal
35 (EC₅₀ (µM)) ont été calculées pour chaque gamme (absence ou présence du composé à étudier), puis la puissance du composé à déplacer la courbe de réponse au carbachol a été déterminée par un calcul de l'affinité de l'antagoniste (pK_a ou pA₂ apparent) selon la méthode de Furchgott (Handbook of

Experimental Pharmacology, 1972, 283-335).

Les pK_b des composés de l'invention se situent entre 6 et 9.

- 5 Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des antagonistes des récepteurs muscariniques. Ces composés peuvent donc être employés dans le traitement des maladies associées à une altération de la motilité ou du tonus des muscles lisses tels que ceux de
- 10 l'intestin, de la trachée ou de la vessie. Parmi ces maladies, on peut citer : l'incontinence urinaire d'urgence, le syndrome du côlon irritable, l'obstruction chronique des voies aériennes, la diverticulose, le ptyalisme ou l'achalasie œsophagienne.

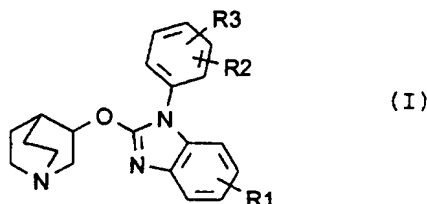
15

- Les composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être présentés sous toutes formes convenant à une administration orale ou parentérale, telle que comprimés,
- 20 dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour permettre une administration de 0,1 à 50 mg/kg par jour.

Revendications

1. Composés de formule générale (I)

5



10

dans laquelle:

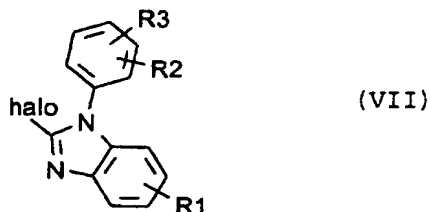
R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore, brome ou iode, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, un groupe C₁₋₂ perfluoroalkyle ou un groupe nitro, et

R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore, brome ou iode, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, ou un groupe C₁₋₆ alcoxy, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques ainsi que de leur dérivé N-oxyde, leur méthiodure ou leurs sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

25

2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un halobenzimidazole de formule (VII)

30



35 dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1, avec du quinuclidinol.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 1 et un ou plusieurs excipients appropriés.

#10 WO 98/15551

L8 ANSWER 6 OF 7 WPINDEX COPYRIGHT 2004 THE THOMSON CORP on STN

AN 1998-240771 [21] WPINDEX

DNC C1998-075224

TI New 1-phenyl-2-quinuclidinyl oxy-benzimidazole derivatives - are muscarinic receptor antagonists, useful e.g. for treating changes in smooth muscle motility.

DC B02

IN BOVY, P; COURTEMANCHE, G V C; EVEN, L; COURTEMANCHE, G

PA (SYNO) SYNTHELABO

CYC 79

PI WO 9815551 A1 19980416 (199821)* FR 16<--

RW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT
SD SE SZ UG ZW

W: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE
GH HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN
MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ
VN YU ZW

FR 2754261 A1 19980410 (199821) 12

AU 9745592 A 19980505 (199836)

ADT WO 9815551 A1 WO 1997-FR1748 19971003; FR 2754261 A1 FR 1996-12228
19961008; AU 9745592 A AU 1997-45592 19971003

FDT AU 9745592 A Based on WO 9815551

PRAI FR 1996-12228 19961008

AN 1998-240771 [21] WPINDEX

AB WO 9815551 A UPAB: 19980528

1-Phenyl-2-(quinuclidin-3-yloxy)-benzimidazole derivatives of formula (I), and their enantiomers, diastereoisomers, mixtures (including racemic mixtures), N-oxides, methiodides and salts, are new. R1 = H, halogen, 1-6C alkyl, 1-2C perfluoroalkyl or nitro; R2,R3 = H, halogen, 1-6C alkyl or 1-6C alkoxy.

USE - (I) are muscarinic receptor antagonists, suitable for use in the treatment of alterations in smooth muscle motility or tone, e.g. in the intestines, trachea or bladder. Typically (I) can be used for treating urinary incontinence, irritable bowel syndrome, chronic obstruction of the air passages, diverticulosis, ptialism and oesophagal achalasia.
Dwg.0/0

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.